




# Topically administered compositions based on high molecular weight hyaluronic acid for treating inflammations of the oral cavity, and for oral cavity hygiene and cosmetic treatment

**Patent number:** DE69116184T  
**Publication date:** 1996-06-05  
**Inventor:** DI SCHIENA MICHELE GIUSEPPE (IT)  
**Applicant:** RICERFARMA SRL (IT)  
**Classification:**  
- international: A61K31/725  
- european: A61K8/73L; A61K31/725; A61Q11/00  
**Application number:** DE19916016184T 19910218  
**Priority number(s):** IT19900019438 19900221

**Also published as:**

 EP0444492 (A1)  
 EP0444492 (B1)  
 IT1240316 (B)

[Report a data error here](#)

Abstract not available for DE69116184T

Abstract of correspondent: **EP0444492**

The use of the sodium salt of hyaluronic acid of molecular weight between 800,000 and 4,000,000 as active principle in the preparation of pharmaceutical compositions for topical application both for the therapy and prophylaxis of inflammatory affections of the oral cavity, and for oral cavity cosmetic treatment and hygiene.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑤1 Int. Cl.<sup>6</sup>:  
A 61 K 31/725

⑧7 EP 0 444 492 B1

⑩ DE 691 16 184 T 2

②1 Deutsches Aktenzeichen: 691 16 184.4  
⑧6 Europäisches Aktenzeichen: 91 102 240.8  
⑧6 Europäischer Anmeldetag: 18. 2. 91  
⑧7 Erstveröffentlichung durch das EPA: 4. 9. 91  
⑧7 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 10. 1. 96  
④7 Veröffentlichungstag im Patentblatt: 5. 6. 96

③0 Unionspriorität: ③2 ③3 ③1  
21.02.90 IT 1943890

⑦3 Patentinhaber:  
Ricerfarma S.r.l., Mailand/Milano, IT

⑦4 Vertreter:  
Hoffmann, Eitle & Partner Patent- und  
Rechtsanwälte, 81925 München

⑧4 Benannte Vertragsstaaten:  
DE, ES, FR, GB, GR, IT

⑦2 Erfinder:  
Di Schiena, Michele Giuseppe, I-20080 Cisliano  
(Milan), IT

⑤4 Topisch anwendbare Zusammensetzungen auf der Basis von hoch molekularer Hyaluronsäure zur  
Behandlung von Entzündungen der Mundhöhle, zu deren Hygiene und kosmetischer Behandlung

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die  
Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das  
erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und  
zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist  
(Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht  
worden. Sie wurde vom Deutschen Patentamt inhaltlich nicht geprüft.

DE 691 16 184 T 2

DE 691 16 184 T 2

## **BESCHREIBUNG**

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung des Natriumsalzes von hochmolekularer Hyaluronsäure als Wirkstoff bei der Herstellung pharmazeutischer Zusammensetzungen zur topischen Verabreichung für die Therapie und Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen der Mundhöhle, und für die Hygiene und kosmetische Behandlung der Mundhöhle.

Hyaluronsäure ist die wichtigste schwefelfreie Mucopolysaccharidsäure des wesentlichen Bestandteils des Bindegewebes, sowohl von streng biochemischen als auch von physiologischen Gesichtspunkten aus.

Beim Menschen kommt Hyaluronsäure nicht nur im Bindegewebe, sondern auch in wichtigen Körperflüssigkeiten vor, z.B. im Glaskörper und im Kammerwasser des Auges usw., und in der Nabelschnur.

Sie hat praktisch keinerlei Toxizität, und es sind beim Menschen keine spezifischen Kontraindikationen bekannt.

Wie im Falle anderer Komponenten natürlicher Substanzen kann die Hyaluronsäure durch Extraktion der entsprechenden natürlichen Substanzen erhalten werden, z.B. kann sie aus Hahnenkämmen extrahiert werden, oder sie kann biotechnologisch hergestellt werden.

Hyaluronsäure weist einen weiten Bereich von Molekulargewichten auf, welche abhängig von der Art des verwendeten Verfahrens von 30.000 bis über 15.000.000 variieren können.

Die genannte Säure wurde einige Zeit in der Form ihres Natriumsalzes verwendet, sowohl in der humanen Therapie als auch bei der kosmetischen Behandlung.

In dieser Hinsicht hat die äußerliche Verabreichung der Hyaluronsäure einen vorteilhaften Einfluß auf die Begünstigung der Bindemittelbildung, und zusätzlich bekämpft sie den entzündlichen Prozeß, welcher durch Hyaluronidase

produzierende Keime ausgelöst wird; sie erleichtert die Auflösung der phlogistischen Komponente, verringert eine abnormale Kapillarpermeabilität, beschleunigt die Prozesse zur Wiederherstellung des Gewebes und erbringt eine antiödematöse Wirkung, indem sie metabolisch freies Wasser an ihre molekularen Strukturen bindet.

Es gibt zahlreiche therapeutische Indikationen für die Hyaluronsäure, einschließlich abrasiv-excoriativer Dermopathien, Ulcera, die von atherosklerotischen Vasculopathien herrühren, varicoser Ulcera, verzögerter Narbenbildungen und chirurgischer Exzisionen.

In der kosmetischen Praxis wird die Hyaluronsäure wegen ihrer stärkenden, tonisierenden, die Haut wiederherstellenden, narbenbildenden und Wasser anlagernden Eigenschaften verwendet. Z.B. wird in dem US-A-4.736.024 Hyaluronsäure oder ein Salz hiervon als Vehikel für pharmakologisch wirksame Substanzen in pharmazeutischen Zusammensetzungen, welche topisch verabreicht werden können, verwendet. Dieses Patent beschreibt die Verwendung von Hyaluronsäure in pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine Verabreichung in die Mundhöhle, in diesem Patent wird jedoch die Hyaluronsäure lediglich als Vehikel verwendet, welches eine schnellere Absorption des topisch verabreichten Wirkstoffs ermöglicht. Überdies sind die Zusammensetzungen, die in ihm in breitem Umfang beschrieben und beansprucht werden, für eine ophtalmologische und dermatologische Behandlung bestimmt.

Es ist daher wahrscheinlich, daß eine längere therapeutische Verwendung von Hyaluronsäure in Verbindung mit Arzneimitteln in der Mundhöhle Risiken aufgrund der möglichen Nebenwirkungen des Arzneimittels auf das Zahnfleischgewebe und Risiken im Zusammenhang mit der unvermeidbaren Einnahme des Arzneimittels selbst mit sich bringt.

Die in diesem Patent beschriebenen Zusammensetzungen können daher kaum für eine praktische vorbeugende Hygiene verwendet werden.

Hyaluronsäure wurde als Wirkstoff erfolgreich in der Therapie verschiedener Periodontopathien durch Injektion direkt unter die Zahnfleischschleimhaut (F. Brandimarte, Min. Stom. 17, 140-156, 1968) verwendet.

Diese Art der Verabreichung von Hyaluronsäure fällt streng unter die Zuständigkeit des praktizierenden Arztes und zusätzlich gibt es Risiken im Zusammenhang mit einer Infiltration, überdies kann es nicht extensiv verwendet werden und ist unangenehm für den Patienten.

Ferner kann eine solche Verabreichung für die häufigere entzündliche Pathologie des Zahnfleisches, welche die üblichste ist, nicht verwendet werden.

Die EP-A3-243867 lehrt die Behandlung von traumatisiertem und entzündetem Säugetiergewebe durch Verabreichung von Hyaluronsäure oder ihren Salzen auf irgendeinem der anerkannte Verabreichungswege (wie intramuskuläre, intravenöse, subkutane Injektion, oder topische Verabreichung) mit Ausnahme der direkten Verabreichung an die befallenen Gewebe, wobei die Hyaluronsäure durch die internen Abläufe im Körper erfolgreich zur Stelle der Wirkung transportiert wird.

Bezüglich der topischen Zusammensetzungen lehrt die EP-A3-243867, daß das Natriumsalz der Hyaluronsäure nur dann wirksam ist, wenn es in Kombination mit transdermalen Trägerstoffen, z.B. Methylsalicylat, Natriumsalicylat, Benzylalkohol, Ölsäure, Propylenglycol, Natriumglycolat, Polyoxyethylen-10-cetylether, Natrium-EDTA, Natriumdodecylsulfat oder Dimethylsulfoxid, verwendet wird.

Es wurde nunmehr überraschenderweise gefunden, daß Hyaluronsäure in Form ihres Natriumsalzes und gekennzeichnet durch ein Molekulargewicht zwischen 800.000 und 4.000.000, und bevorzugt zwischen 1.000.000 und 2.000.000, als Wirkstoff bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine topische Verabreichung in der Behandlung und Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen der Mundhöhle und für eine kosmetische Behandlung und Hygiene der Mundhöhle verwendet werden kann, unter der Bedingung, daß die genannten

Zusammensetzungen keine Verbindung enthalten, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche aus Methylsalicylat, Natrium-salicylat, Benzylalkohol, Ölsäure, Propylenglycol, Natrium-glycolat, Polyoxyethylen-10-cetylether, Natriumsalz der Ethylendiaminotetraessigsäure (EDTA), Natriumdodecylsulfat oder Dimethylsulfoxid besteht.

Folglich stellt die vorliegende Erfindung topisch verabreichte pharmazeutische Zusammensetzungen für die Prophylaxe und Behandlung der Mundhöhle und für die kosmetische Behandlung und die diesbezügliche Hygiene der Mundhöhle zur Verfügung, welche als Wirkstoff Hyaluronsäure, gekennzeichnet durch ein Molekulargewicht zwischen 800.000 und 4.000.000, und bevorzugt zwischen 1.000.000 und 2.000.000, enthält, unter der Bedingung, daß die genannten Zusammensetzungen keine Verbindung enthalten, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche aus Methylsalicylat, Natrium-salicylat, Benzylalkohol, Ölsäure, Propylenglycol, Natriumglycolat, Polyoxyethylen-10-cetylether, Natriumsalz der Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA), Natriumdodecylsulfat oder Dimethylsulfoxid besteht.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten im allgemeinen von 0,005% bis 10% des Natriumhyaluronats.

Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten für die therapeutische Anwendung im allgemeinen 0,2 bis 10 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, und bevorzugt zwischen 0,2 und 1 Gew.% des genannten Wirkstoffs.

Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten für eine prophylaktische, kosmetische und hygienische Verwendung in der Mundhöhle zwischen 0,005 und 0,1 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, des genannten Wirkstoffs. Die letzten enthalten bevorzugt 0,01 Gew.% Natriumhyaluronat.

Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung werden topisch verabreicht und können in Form von

Zahnfleischpasten, Zahnpasten, Mundwässern und Haftpasten und Haftpulvern vorliegen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten im allgemeinen konventionelle Arzneimittelträger, z.B. Polyalkohole wie Sorbit und/oder Maltit, Glycole wie Polyethylenglycol, Verdickungsmittel wie Carboxymethylcellulose, Konservierungsmittel wie p-Hydroxybenzoesäuremethyl- oder -propylester, Aromastoffe wie Pfefferminz, Süßungsmittel wie Saccharin und Färbemittel.

Die Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung für eine therapeutische Anwendung werden vorteilhaft für Zahnfleischerkrankungen, die die durch Entzündungssymptome des Zahnfleischgewebes gekennzeichnet sind, wie Gingivitis, Stomatitis, Reizungen aufgrund mechanischer Ursachen, z.B. durch fixierte oder mobile Prothesen, oder aufgrund von Operationen usw., verwendet.

Die Zahnfleischpasten gemäß der vorliegenden Erfindung können auch bei Kindern während des Zahnens verwendet werden.

Die folgenden Beispiele werden nur zum Zweck der Erläuterung der Erfindung angeführt, ohne auf ihre Begrenzung hinauszulaufen.

BEISPIEL 1 Zahnfleischpaste in Gelform

5 g Natriumhyaluronat mit einem Molekulargewicht von 1.000.000 werden sorgfältig in 70 ml ein Konservierungsmittel enthaltendem Wasser dispergiert. 25 g 70%iges Sorbit werden zugegeben und die Mischung wird sorgfältig gemischt.

BEISPIEL 2 Zahnfleischpaste in Gelform

54 g Natriumcarboxymethylcellulose von einem Typ mit mittlerer Viskosität werden in 774 g Wasser (enthaltend 0,13% p-Hydroxybenzoesäureester und 0,007% p-Hydroxybenzoesäurepropylester als Konservierungsmittel) dispergiert.

240 g einer wäßrigen, 1% Natriumhyaluronat (Molekulargewicht 1.500.000) enthaltenden Lösung werden zugegeben, gefolgt von 120 g 70%igem Sorbit.



Das System wird gerührt, bis eine homogene, transparente Masse erhalten wird, die dann mit 6 g Pfefferminzöl aromatisiert wird.

#### BEISPIEL 3 Zahnfleischpaste in Gelform

Das Beispiel 2 wird wiederholt, aber unter Verwendung einer 70%igen wäßrigen Maltitlösung statt des 70%igen Sorbitols.

#### BEISPIEL 4 Zahnpaste

Eine Zahnpaste wird hergestellt, indem die folgenden Komponenten mit den in Gew.% angegebenen Anteilen gemischt werden:

Amorphes Siliciumdioxid	18,00%
Sorbit	74,5%
Natriumcarboxymethylcellulose	0,2%
Natriumhyaluronat (durchschnittliches Molekulargewicht 1.500.000)	0,1%
Saccharin	0,2%
50%iges wäßriges NaOH	0,30%
Laurylsulfat	1,50%
Natrium-monofluorsulfat	0.85%
Wasser	3%
Aromatisierende Mittel	1%
Färbemittel je nach Bedarf	

#### BEISPIEL 5 Mundwasser

Ein Mundwasser wird hergestellt, indem die folgenden Komponenten mit den angegebenen Anteilen gemischt werden:

Entionisiertes Wasser FU	98 g
Natriumhyaluronat (durchschnittliches Molekulargewicht 1.500.000)	0,01%

Konservierungsmittel je nach Bedarf

Aromatisierende Mittel je nach Bedarf

#### BEISPIEL 6 Haftpulver für Prothesen

Ein Haftpulver wird hergestellt, indem die folgenden Komponenten mit den angegebenen Anteilen gemischt werden:

Hochviskose Natriumcarboxymethylcellulose 70%

Natriumhyaluronat (durchschnittliches	
Molekulargewicht 2.000.000)	1%
Polyethoxyliertes Polymer	28%
Pfefferminzaroma	1%
BEISPIEL 7 Haftpaste für Prothesen	

Ein Haftpaste wird hergestellt, indem die folgenden Komponenten mit den angegebenen Anteilen gemischt werden:

Natriumhyaluronat (durchschnittliches	
Molekulargewicht 1.500.000)	0,2%
Lidocain	4 %
Phenol	0,1%
Weißes Vaseline	57,7%
Hochviskose Natriumcarboxymethylcellulose	22 %
Flüssiges Paraffin	8 %
Cholesterin	2 %
Stearylalkohol	3 %
Wasserfreier Alkohol	3 %

Die im Beispiel 2 hergestellte Zahnfleischpaste, die 0,2% Natriumhyaluronat vom durchschnittlichen Molekulargewicht 1.500.000 enthielt, wurde an 10 Patienten getestet.

Die ausgewählten Patienten zeigten eine paradentale Pathologie verschiedenen Grades. Die erste Gruppe, die 6 Patienten umfaßte, litt an einer einfachen marginalen Gingivitis, während die zweite Gruppe, welche die restlichen 4 Patienten umfaßte, sich einer paradentalen Operation unterzogen hatte.

Bei der ersten Gruppe wurde festgestellt, daß die topische Anwendung der Zahnfleischpaste, die Hyaluronsäure enthielt, immer am zweiten Tag eine Reduktion der Symptomatologie ergab, im wesentlichen gekennzeichnet durch eine Hypersensibilität auf Wärmereize und ein leichtes Bluten beim Zähneputzen, mit einer vollständigen Erholung innerhalb einer Woche.

Bei der zweiten Gruppe, die untersucht wurde, war die Erholung langsamer, im wesentlichen dadurch begründet,

daß eine Operationswunde vorhanden war, welche allein zur Abheilung eine Woche benötigte.

Aus diesem Grunde wurde die Verbindung nur während des späteren Stadiums der Gesundung angewendet, hauptsächlich deshalb, weil die Wunde durch eine parodontale Kompresse geschützt war. Eine klare Verbesserung des Zustands wurde auch bei dieser Gruppe bemerkt, bis zu dem Grad, daß bei Beendigung der Behandlung die Schleimhaut im Wundbereich trophisch und rosa gefärbt war.

Abschließend gesagt war das Produkt von beträchtlicher Hilfe bei der Gesundung, da es bei der ersten Gruppe an der normalen orale Hygiene beteiligt war und es bei der zweiten Gruppe den normalen physiologischen Erholungsprozeß erleichterte.

Bei den gleichen Patienten wurden Tests mit anderen Zusammensetzungen, die aus den oben genannten Beispielen stammten, durchgeführt, wobei die erhaltenen Resultate mit den oben beschriebenen vergleichbar waren.

**PATENTANSPRÜCHE**  
**FÜR DIE VERTRAGSSTAATEN DE, FR, GB, IT**

1. Verwendung der Hyaluronsäure in der Form ihres Natriumsalzes, gekennzeichnet durch ein mittleres Molekulargewicht zwischen 800.000 und 4.000.000, als Wirkstoff bei der Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen für eine topische Verabreichung sowohl für die Therapie und Prophylaxe von entzündlichen Erkrankungen der Mundhöhle als auch für die Hygiene der Mundhöhle und eine kosmetische Behandlung, unter der Bedingung, daß die genannten Zusammensetzungen keine Verbindung enthalten, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche aus Methylsalicylat, Natriumsalicylat, Benzylalkohol, Ölsäure, Propylenglycol, Natriumglycolat, Polyoxyethylen-10-cetylether, Natriumsalz der Ethylendiaminotetraessigsäure (EDTA), Natriumdodecylsulfat oder Dimethylsulfoxid (DMSO) besteht.

2. Die Verwendung der Hyaluronsäure in der Form ihres Natriumsalzes, wie sie im Anspruch 1 beansprucht wird, dadurch gekennzeichnet, daß das mittlere Molekulargewicht der Hyaluronsäure zwischen 1.000.000 und 2.000.000 liegt.

3. Topische Zusammensetzungen, welche das Natriumsalz der Hyaluronsäure als alleinigen Wirkstoff gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche in Kombination mit Vehikeln enthalten, für die therapeutische und prophylaktische Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Mundhöhle, und für die Hygiene der Mundhöhle und die kosmetische Behandlung, unter der Bedingung, daß die genannten Zusammensetzungen keine Verbindung enthalten, die aus der Gruppe ausgewählt ist, welche aus Methylsalicylat, Natriumsalicylat, Benzylalkohol, Ölsäure, Propylenglycol, Natriumglycolat,

Polyoxyethylen-10-cetylether, Natriumsalz der Ethylendiamino-tetraessigsäure (EDTA), Natriumdodecylsulfat und Dimethylsulfoxid (DMSO) besteht.

4. Die topischen Zusammensetzungen, wie sie im Anspruch 3 beansprucht sind, welche den Wirkstoff mit einem Gehalt im Bereich von 0,005 bis 10 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

5. Die topischen Zusammensetzungen für die therapeutische Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Mundhöhle, wie sie im Anspruch 4 beansprucht werden, welche den Wirkstoff mit einem Gehalt im Bereich von 0,2 bis 10 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

6. Die topischen Zusammensetzungen für die therapeutische Behandlung von entzündlichen Erkrankungen der Mundhöhle, wie sie im Anspruch 5 beansprucht werden, welche den Wirkstoff mit einem Gehalt im Bereich von 0,2 bis 1 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

7. Die topischen Zusammensetzungen für die Prophylaxe, kosmetische Behandlung und Hygiene der Mundhöhle, wie sie im Anspruch 4 beansprucht werden, welche den Wirkstoff in einer Konzentration zwischen 0,005 und 0,1 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

8. Die topischen Zusammensetzungen, wie sie im Anspruch 7 beansprucht werden, welche den Wirkstoff in einer Konzentration 0,01 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Zusammensetzung, enthalten.

9. Die Zusammensetzungen, wie sie im Anspruch 3 beansprucht werden, in der Form von Zahnfleischpasten, Zahnpasten, Mundwässern, Haftpasten und Haftpulvern.

10. Die topischen Zusammensetzungen, wie sie in einem der Ansprüche 5 und 6 beansprucht werden, für die Behandlung von Gingivitis, Stomatitis, von Reizungen aufgrund mechanischer Ursachen oder aufgrund von Operationen.

11. Zahnfleischpasten, wie sie im Anspruch 9 beansprucht werden, für die Zahnung bei Kindern.